



TITLE:

大動脈狭窄症を呈した混合型性腺形成不全症(45,X/46,XYq-)の1例

AUTHOR(S):

下江, 庄司; 水谷, 修太郎

CITATION:

下江, 庄司 ...[et al]. 大動脈狭窄症を呈した混合型性腺形成不全症 (45,X/46,XYq-)の1例. 泌尿器科紀要 1971, 17(11): 697-704

ISSUE DATE:

1971-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121317>

RIGHT:

大動脈狭窄症を呈した混合型性腺形成不全症 (45,X/46,XYq—)の1例

大阪国立病院泌尿器科 (医長: 萩野開作)

下 江 庄 司

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

水 谷 修 太 郎

MIXED GONADAL DYSGENESIS WITH 45,X/46,XYq— AND COARCTATION OF THE AORTA: REPORT OF A CASE

Shoji SHIMOE

From the Department of Urology, Osaka National Hospital

(Chief: Dr. K. Ogino, M. D.)

Shūtarō MIZUTANI

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

(Chairman: Prof. T. Sonoda, M. D.)

Mixed gonadal dysgenesis (an intraabdominal testis on one side and a dysgenetic gonad on the opposite side) associated with coarctation of the aorta was found in a 25-year-old, legally female patient. Culture of peripheral leucocytes revealed a chromosomal mosaicism of (45, X) and (46, Xy) with the ratio of 3 to 1. Structural abnormality of the Y chromosome has been tentatively concluded as a deletion of its long arm.

一側性腺が明らかに睪丸組織であり、他側性腺が痕跡的である場合、混合型性腺形成不全症と呼ばれ¹⁾、真性半陰陽・男性半陰陽・性腺形成不全症のちょうど中間に位置する intersex であるとされている。他方、大動脈狭窄症は、Turner 症候を呈する性腺形成不全症に合併することが多い²⁾。われわれは最近、性染色体構成が 45,X/46,XYq— のモザイクであってしかも大動脈狭窄症を合併した、混合型性腺形成不全症の1例を経験したので報告するとともに若干の考察を試みたい。

症 例

患者: 阿○輝○。25才。戸籍は女として登録。

初診: 1971年1月14日。

主訴: 外陰部の異常と高血圧。

家族歴: 父35才、母27才のときの第3子。

両親に血縁関係はない。同胞合計5名、いずれも先天異常を認めていない。とくに父親およびその家系に性器異常を主とした先天異常は認められない。

既往歴: 小学校4年生時、咯血と体重減少をきたし、結核として某院に入院して治療をうけた。そのほかに特記事項はない。

現病歴: 母体妊娠中ホルモン剤を服用したことなく、経過は順調で、満期正常産であった。生下時すでに外陰部の異常に気づいたが戸籍は女子として登録し、女子として養育された。幼時は、四肢に浮腫などではなく順調に発育した。変声期は12才ごろであったが不完全にすぎた。14才ごろから、身長のものび、とくに下肢のそれがにぶり、同時に両側乳房が肥大しはじめ、陰毛や腋毛の出現および口ひげの発育に気づいた。子宮出血、そのほか外陰部からの出血などは経験していない。消化管出血も認めたことがない。

現症: 身長 145 cm, 体重 43 kg. 外観は女性の服装をしており、上半身に比して下半身の発育が悪い。

(Fig. 1). gender role も女性であり、知能の発育は正常で、学業の成績は中等であった。音声が高く男声様である。ごくわずかに、口ひげとニキビの発育を認める。色盲その他視力障害・視器異常は、軽度の hypertelorism を認める以外に、特記所見は認めない。耳介は正常位であるが、顔面の黒子形成がやや多い。口蓋弓は高くない。喉頭部の突出は著明でない。明らかな翼状頸は認めないが、頸部はやや短く、しかも後頭部の頭髮は、いわゆる襟足が長い状態にある。外反肘を認める。乳房は両側とも Hall³⁾ の Grade II ないし III の肥大を呈している。心音は著明な収縮期雑音を聴取し、左胸部第 3 肋間から鎖骨下にかけて最も著しい。腹部理学所見に異常はない。

外陰部はいわゆる ambiguous genitalia を呈し (Fig. 2), phallus は長さ約 5 cm を呈するが、勃起を自覚したことはない。外尿道口と腔口とは別々に開口しているが、きわめて接近している。その外側は bifid scrotum の形を呈するが、内容物を触れない。陰毛は豊富で女性型分布を呈する。右ソケイ部にはときに小指頭大の睾丸様実質を触れるが、左側は触知することがない。経直腸的には子宮らしい実質を触れる。足背部の搏動は触知しない。

検査所見：脈拍分時 72。血圧は、左上腕部で 164/110, 右上腕部で 152/90 mmHg。尿は外観黄色透明で、糖・蛋白ともに陰性で、その沈渣にも異常はない。赤血球 $552 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 16.5 g/dl, 白血球 $8300/\text{mm}^3$, 分画では好中球 74%, 好酸球 0%, 好塩基球 1%, リンパ球 23%, および単球 2%。血液化学では、Na 139, K 4.8, Cl 101, Ca 5.2 (いずれも mEq/L), iP 4.1, BUN 12, creatinine 0.9 (いずれも mg/dl), alkaline phosphatase 2.8, total acid phosphatase 5.6 (いずれも KAU), 総 cholesterol 値は 182 mg/dl。空腹時血糖は 62 mg/dl, 糖負荷試験後, 154 (30分), 112 (60分), 78 (90分), 72 (120分) の曲線を呈した。肝機能に異常はない。PSP 排泄試験は 15 分後で 43%, 30 分後で 55%, 60 分後 67%, 120 分後 74% であった。梅毒反応はいずれも陰性。眼底に異常なく、ECG では明らかな左室負荷の所見を得た。甲状腺機能検査は施行されていない。sex chromatin test は cresyl-echt-violet 法にて陰性であり、末梢白血球培養による染色体構成は、(45, X) が 59 (74%), (46, XYq-) が 19, その他 2 となり、45, X/46, XYq- のモザイク (3/1) と判定された (Fig. 3)。他組織からの染色体検索は経済的理由によって施行されていない。competitive protein binding assay による血漿中 testosterone 値⁴⁾ は、隔日の検体に対し、450 ng/dl および 380 ng/dl

であった。24 時間尿に対する分画測定⁵⁾ では、17-OHCS: 3280 (THF + THE + F + E + allo-THF 2400: allo-THE 760: THS 120), 17-KS 4010 (11 β -OH-etiocholanolone 760: 11-keto-etiocholanolone 360: 11 β -OH-androsterone 900: DHA 640: etiocholanolone 620: epiandrosterone \pm : androsterone 730), estrogens 8.0 (estriol 2.0: estradiol-17 β 1.0: estrone 5.0), pregnane-3 α , 17 α , 20 α -triol 1140, および pregnane-3 α , 20 α -diol \pm (いずれも単位は μg) であった。尿中 gonadotropin 値は機会を逸して測定されていない。

X線所見：胸部正面像は中央陰影が拡大しており、とくに左第 1 弓の突出が著明である (Fig. 4)。血管撮影では典型的な大動脈狭窄および poststenotic dilatation の像を得た (Fig. 5)。腹部および骨盤部の単純撮影では異常所見を認めなかったが、排泄性腎盂撮影では、両側とも不完全重複尿管の像を得た (Fig. 6)。外尿道口から逆行性に造影すると、正常の膀胱像を得たのに対し (Fig. 7), 腔口から造影剤を注入すると Fig. 8 のように、hypoplastic な腔および子宮の陰影と左側 Müller 管に由来する陰影を得たが、右側 Müller 管に由来する内性器の陰影は認められない。

手術所見：下腹部正中切開にて骨盤腔に到達するに比較的よく発達した子宮を発見し、その右側上方より索状物がのびて右側内ソケイ輪にむかっており、その先端に小指頭大の外見睾丸様の実質を発見し、摘除した。反対側はやや hypoplastic な卵管らしい索状物が左側骨盤壁に達するも、同部に性腺らしい実質を発見せず、ただ脂肪織らしい小塊のみを認めるのみでこれを摘除した。外陰部は陰核摘除術を施行した。

術後経過は順調で、大動脈狭窄症に対する観血的治療のため、大阪国立病院循環器外科 (平塚部長) の担当となった。

組織所見：右側の睾丸様実質を呈したほうは、副睾丸様組織と睾丸様組織とからなり、副睾丸様組織のほうはほぼ正常の副睾丸の管腔を有し、明らかな纖毛上皮の排列が認められるのに対し、睾丸様組織のほうは精細管の硝子変性が著しくほぼ原型をとどめるにすぎず、精上皮も Sertoli 細胞も認めることができない。しかしところどころに間細胞の増生がみられた (Fig. 9)。左側の脂肪織様実質のなかには、小血管や脂肪織のなかに、Fig. 10 に示すような、ただ波状走行を呈する結合織がみられ、卵胞はみられないが、卵巣の間質に近似した所見を呈する。摘出した左側卵管は組織学的にも確認し得た (Fig. 11)。

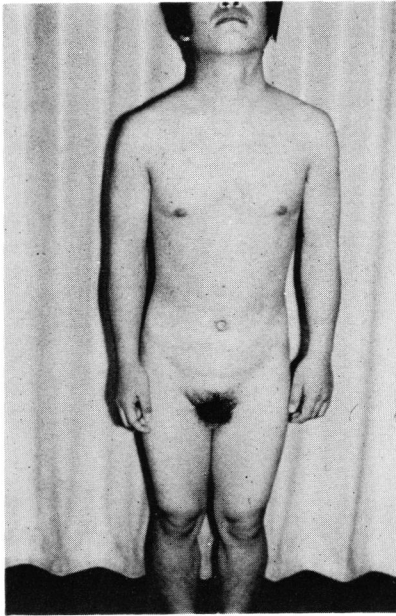


Fig. 1 正面像

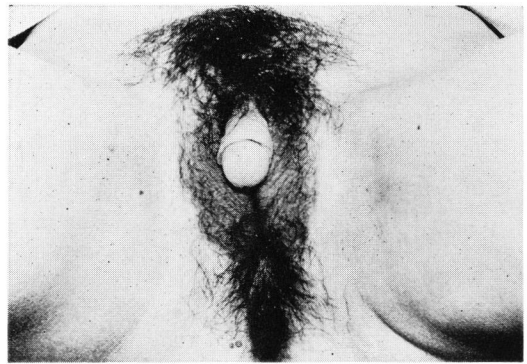


Fig. 2 外性器

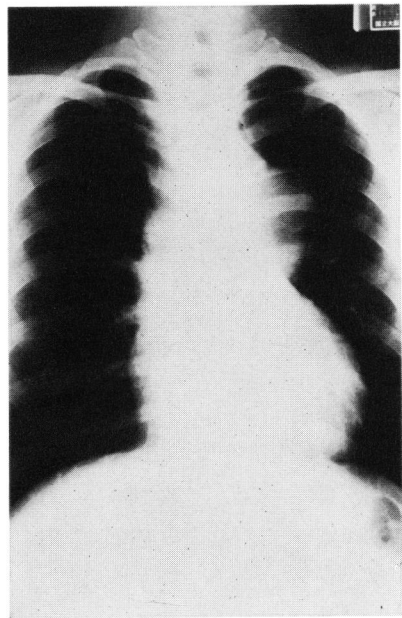


Fig. 4 胸部正面単純撮影

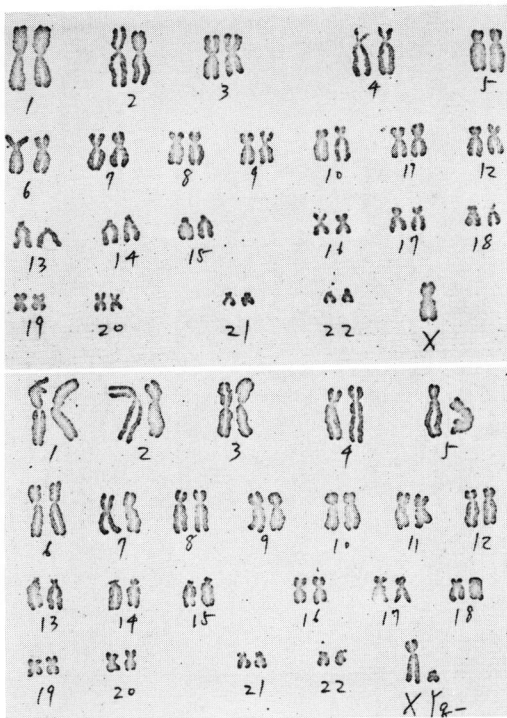


Fig. 3 染色体構成 (45, X/46, XYq-)

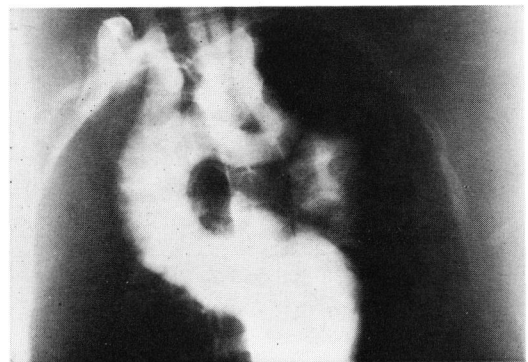


Fig. 5 血管撮影による大動脈狭窄像

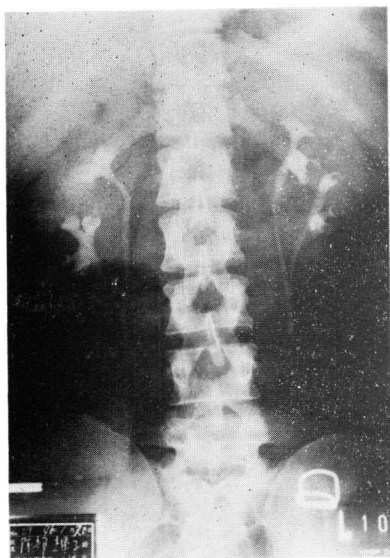


Fig. 6 排泄性腎盂撮影による両側不完全重複尿管の像

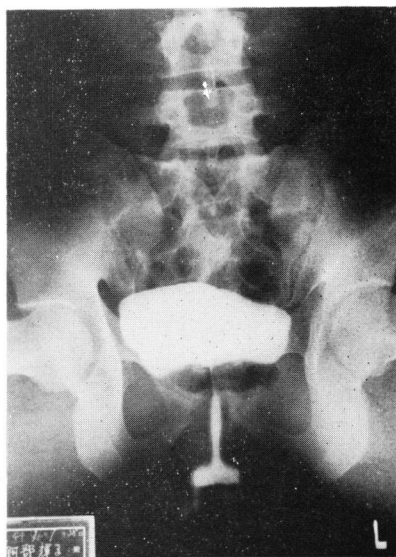


Fig. 7 尿道膀胱撮影

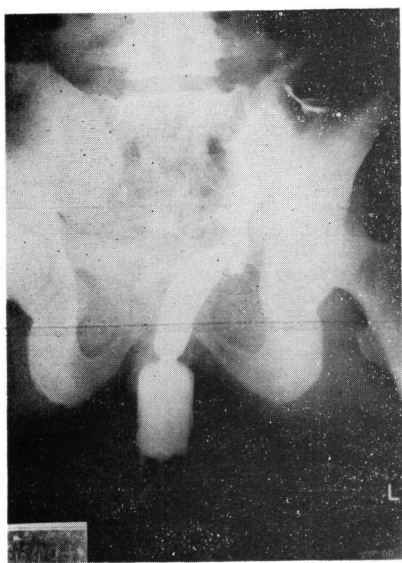


Fig. 8 陰造影

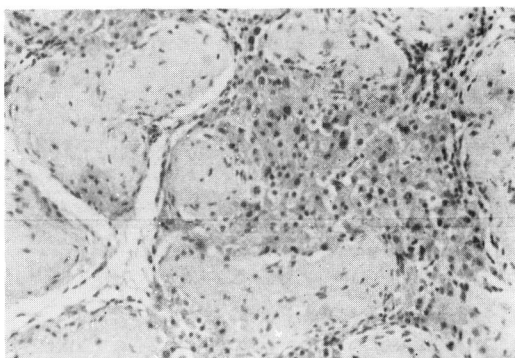


Fig. 9 右性腺の組織像 (10×10) H.E.

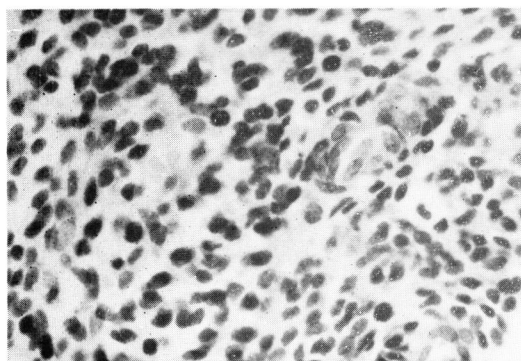


Fig. 10 左形成不全性腺の組織像 (10×40) H.E.

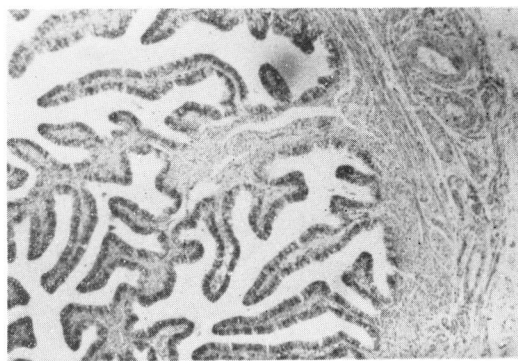


Fig. 11 左卵管の組織像 (10×4) H.E.

考 察

混合型性腺形成不全症ないしは左右不一致性腺形成不全症 (mixed gonadal dysgenesis or asymmetrical gonadal dysgenesis) は一側に睾丸を、他側に形成不全性腺を有する intersex の一型であって、真性半陰陽・男性半陰陽・gonadal dysgenesis のいずれにも属さず、それらの中間に位するといわれ、とくにその遺伝学的所見と臨床所見の検討は、性の決定と分化に関する機構を知るうえで貴重な症例である。

すでに森田ら⁹⁾は XO/XY の 39 例を、新¹⁾は混合型性腺形成不全症の 31 例を、そして片山ら⁷⁾は混合型性腺形成不全症の本邦 11 例を集計し、他方欧米では Pfeiffer et al.⁸⁾が XO/XY モザイク例の 80 例と、この範疇にはいるその他のモザイクの 38 例を集計して検討している。そのいずれも、混合型性腺形成不全症と XO/XY モザイクとの関連を示しながらも、Fig. 12 に示すシェマのように、両者の因果関係は完全に説明

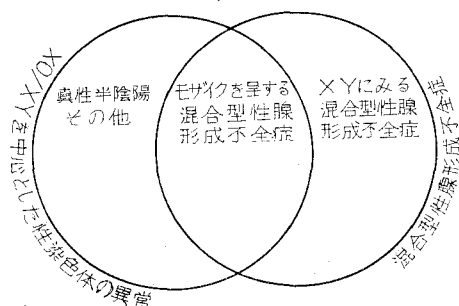


Fig. 12 XO/XY を中心としたモザイクと混合型性腺形成不全症との関連

しがたい現況にある。XO/XY モザイクについて、Borghi et al.⁹⁾は、臨床像から、

- 1) phenotypic female with eunuchoidism
- 2) phenotypic female with Turner like stigmata, short stature and hypertrophied clitoris
- 3) patient with ambiguous genital phenotype
- 4) phenotypic males with hypospadias and unilateral cryptorchidism

と分類し、Dave¹⁰⁾はまず男女二型に大別し、

男子型

- 1) normal or subnormal functioning testis
- 2) undeveloped or hyalinized testis
- 3) bisexual gonads

女子型

- 4) bisexual gonads
- 5) gonadal dysgenesis with masculinization

6) gonadal dysgenesis without masculinization と分類している。Miller¹¹⁾は概念上、

- 1) Turner 症候群または pure gonadal dysgenesis 型
- 2) 左右性腺不一致型
- 3) 男性半陰陽型

の 3 型に分類しているが、しいて分類すれば、さらに混乱を増すゆえに、あえて細分化しないほうがよいともいえるであろう。

1. Gonadal dysgenesis からみた場合

今日の学会席上では、Turner 症候群は「X短腕の monosomy でYを除く」と定義されているが、これは外反肘・翼状頸を主とした Turner phenotype (臨床症状) が Xp-monosomy という染色体異常と合致しているゆえんである。他方、卵巣の発生には健全な Xが2コ存在しなければならない。外見上男子にみられる、外反肘・翼状頸を主とした症候群は、Flavell¹²⁾以来 male Turner 症候群とよばれてきたが、こんにちでは性染色体に異常のある場合を male Turner 症候群とよんでも、性染色体が正常の XY であれば male with Turner phenotype として性器異常の範疇から遠ざかりつつある¹³⁾。正常男子、すなわち Xに関する限り monosomy である場合には、その Y上になんらかの、Turner 外観の出現を抑制する因子があると想定しなければならない。こんにちその因子は Yqの上にな在ると考えられているが、それは Yqが Xpと homologous な部分をもつ¹⁴⁾というゆえんであり、本例のように Yq- という異常を呈する限り、Turner 外観の出現はその結果であると推定されよう。むしろ本例は、autoradiography などによる XYq- の同定がなされておらず、経済的事由によって治療に関する処置以外は拒否され、また近親者が遠方に居住することから、家族の検索も不可能のままに退院した。結論はむしろ deleted Yとしたほうが望ましいかもしれない。しかし、もしも XO/XYq- であることが確認されたとしても、それによる Turner 外観の出現であるとは断定しがたく、Table 1 の集計や、前述のいわゆる XY-male with Turner phenotype から断定しがたいことは明らかである。

2. 男性半陰陽からみた場合

前述の male Turner 症候群は、しばしば合併する心奇形のゆえに、Noonan 症候群²³⁾として総括されつつある。ここに Noonan の記載した標題が、「性染色体異常を呈する男性半陰陽」となっており、在来の男性半陰陽に対する定義「睾丸を有しながら内性器または外性器の女性化を示す」があいまいかつ広範囲

Table 1 XO と Xy (deleted Y) とのモザイク

(translocation, extrachromosome を除く)

報 告	社会的 性	年 令	性 染 色 体	性 腺	内 外 性 器	Turner 外 観
Conen et al. (1961) ¹⁵⁾	女	13	XO/Xy	左睾丸, 右形成不全	Müller 管, 両性様	—
Ferrier et al. (1962) ¹⁶⁾	女	13	"	左右とも形成不全	Müller 管, 女性様	±
Fraccaro et al. (1962) ¹⁷⁾	女	2	"	左睾丸, 右形成不全	Müller 管と副睾丸, 両性様	—
Lo & Kobernick (1965) ¹⁸⁾	女	28	"	不 詳	両 性 様	—
Jagiello et al. (1966) ⁸⁾	女	23	"	右睾丸, 左形成不全	Müller 管, 陰核肥大	±
deGrouchy et al. (1966) ⁸⁾	男	12	"	左睾丸, 右形成不全	偏側 Müller 管, 尿道下裂	±
Vignetti et al. (1966) ⁸⁾	女	9	"	右睾丸, 左形成不全	偏側 Müller 管, 両性様	+
Capotorti & Ferrante (1967) ⁸⁾	女	5	"	右睾丸, 左形成不全	偏側 Müller 管, 両性様	不 明
Neimann & Fonder (1967) ⁸⁾	男	2	"	右睾丸, 左形成不全	偏側 Müller 管, 両性様	+
下 江, 水 谷 (1971)	女	25	"	右睾丸, 左形成不全	偏側 Müller 管, 両性様	±
deGrouchy et al. (1962) ¹⁹⁾	女	18	XO/XY/Xy	不 詳	Müller 管, 女性様	+
Fraccaro et al. (1962) ²⁰⁾	女	61	XO/Xy/XXXy	不 詳	陰 核 肥 大	+
Klevit et al. (1963) ²¹⁾	男	10	XO/Xy ?	左睾丸, 右形成不全	偏側 Müller 管, 両性様	—
McIlree et al. (1966) ^{22, 8)}	男	24	"	左右とも睾丸	男 性 様	不 詳
"	男	37	"	"	男 性 様	不 詳

下江・水谷：混合型性腺形成不全症・大動脈狭窄症

であることから混乱を生じたものである。事実混合型性腺形成不全症を男性半陰陽の範疇に入れて考察しているものもあり²⁴⁾、睾丸性女性化症候群を呈しながらモザイクを呈した症例 (XY/XXY/XXY²⁵⁾, XO/XY/XXY²⁶⁾ に近縁してくるのである。しかし以前から新²⁷⁾ らが男性半陰陽を「両側とも共通して睾丸である」とし、左右性腺が一致しない場合を混合型性腺形成不全症として別の範疇を主張しているように、男性半陰陽は細分類によってその criteria を確立せねばならない時期に達している。

Noonan の記載した症例は、Turner の記載した classical gonadal dysgenesis の外表奇形に比し、さらに hypertelorism を含む一連の外表奇形の合併率が高く、その collection のなかには男女両性が報告されているように、もはや性染色体にかかわらず、XX や XY はいずれも正常であって、常染色体上の遺伝であると考察されている。さらに、その心奇形が ASD ないしは pulmonary stenosis (いわゆる、右心型) であって、Turner 症候群に合併する大動脈狭窄や大動脈弁口異常、VSD のいわゆる左心型とは相対立している。事実われわれの経験した、XY- 睾丸の組み合わせにみた心奇形は、心カテーテルや血管撮影による検索は施行されていないが、内科的検索によって ASD を呈していたのである²⁸⁾。本例は血管撮影と手術所見から、明らかに大動脈狭窄が確立されていることから、Noonan 型心奇形ではなく、classical Turner 症候群にみる循環器の異常であり、Y の deletion のために表現を抑制できなかったとみるべきである。

混合型性腺形成不全症の criteria の一つに、「一側性腺が明らかに睾丸である」という項があるが、本例の睾丸組織は、精細管の著しい硝子変性を呈している。副睾丸を認める限り、Jost の説に従えば、同側睾丸が duct organizing substance を分泌して Wolff 管の形成がじゅうぶんであったといえるのに対し、この強い変性は単なる腹腔内に停留したための温熱効果ではなく、おそらくは染色体異常に帰着する、発育抑制機構が働いたためとも考えられる。男性二次性徴の出現は、組織所見、内分泌所見ともに合致している。

Criteria にはさらに「腹腔内睾丸である」というただし書きがつけられている²⁹⁾。したがってソケイ部や陰嚢内に睾丸が存在すれば、除外されてしまうが、ほかに染色体異常 (XO/XY など) や対側性腺が無形成でなくて形成不全である場合に限って³⁰⁾ 本症に組み入れられる傾向にある。性染色体が正常の XY であり、一側睾丸が触知するのに、反対側性腺が腹腔内にも認

められず、また Müller 管の発育もみない場合は当然除外される。

3. 真性半陰陽からみた場合

混合型性腺形成不全症は当初は真性半陰陽として報告された³¹⁾。真性半陰陽は、「雌雄両性腺組織の存在」であるが、睾丸の組織像は精子の存在が認められなくとも、その精細管構造からほぼ確認できるのに対して、卵巣組織は明らかな排卵や黄体を認めがたく、ただ空胞 (卵胞様) と波状走行する卵巣間質様組織とで構成されていることがほとんどである。

すなわち卵巣の同定のほうが困難であり、streak gonad にみる組織像との間に確定的な差を設けがたい。さまざまな移行型がみられることは確かであり、この点、性腺の確認ができない場合を本症の範疇に入れるかどうかは疑問の余地がある。

本症のなかに、XX/XY のモザイクが報告され、重複妊娠と考察されている³²⁾ 一方、Craig et al. の報告した gonadal dysgenesis³³⁾ は、XO/XX のモザイクであって、一側半身が XO でその側に色盲があり、他側半身が XX で構成されて色盲がない。XX/XY とともに chimerism が考えられる。X/XXY や X/XY/XXY にみるモザイクは受精後の不分離現象によって説明されてきたが、そのみで左右性腺の不一致が説明されるものではない。むしろこの chimerism を応用して胎生のスタートは、一側が XO-stem で、他側が XY-stem という二つの line が存在し、性腺発生後は、XO/XY のモザイクが左右相互に均一になったかあるいは若干の不均一性を残しているとも勘案できよう。事実、同一個体であっても時を違えて測定すればモザイク比が異なる例³⁴⁾ や、XY-stem と XO-stem の比を求めると、睾丸では大きく、形成不全性腺ではひくい例³⁵⁾ など興味深い例が報告されている。

結 語

1. 25才、戸籍上女子における混合型性腺形成不全症の1例について報告した。

2. 右腹腔内睾丸は精細管の硝子化を呈し、左側形成不全性腺には卵巣間質に近似する組織像を呈した。

3. 性染色体構成は XO/XY であり、deletion を呈した Y は q-、すなわち XO/XYq- と判定された。

4. 血管撮影で大動脈狭窄症を、排泄性腎盂撮影で両側重複尿管を認めた。外反肘などの Turner 症候を認めた。

5. 混合型性腺形成不全症の発生機構につき若干の考察を加え、左右性腺所見の不一致は chimerism に基づくと考按した。

染色体を検索していただいた愛染橋病院検査科の津田恵子氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 新 武三：臨床科学，6：616，1970.
- 2) Nora, J. J., Torres, F. G., Sinha, A. K. and McNamara, D. G.: Am. J. Cardiol., 25: 639, 1970.
- 3) Hall, P. F.: Gynecomastia. Clinical Endocrinology, ed. Astwood, E. B., Grune & Stratton, 1960.
- 4) 水谷修太郎・森 義則・園田孝夫・竹安晃一：日泌尿会誌，61：1088，1970.
- 5) Uozumi, T., Manabe, H., Tanaka, H., Hamanaka, Y., Kotoh, K., Suzuki, K. and Matsumoto, K.: Acta Endocr., 61: 17, 1969.
- 6) 森田一喜朗・坂本公孝・内田哲：西日泌尿，32：457，1970.
- 7) 片山 喬・外間孝雄・伊藤晴夫：臨泌，24：937，1970.
- 8) Pfeiffer, R. A., Lambert, B., Friederiszick, F. K., Distel, H., Pawlowitzki, I. H., Nicole, R., Ober, K. G. und Ruckes, J.: Arch. Gynaek., 206: 369, 1968.
- 9) Borghi, A., Montali, E., Bigozzi, U. and Giusti, G.: Helv. paediat. acta, 20: 185, 1965.
- 10) Dave, M. J.: Cytologia, 31: 67, 1966.
- 11) Miller, O. J.: Fertil. Steril., 13: 93, 1962.
- 12) Flavell, G.: Brit. J. Surg., 31: 150, 1943.
- 13) v. Wyk, J. J. and Grumbach, M. M.: Textbook of Endocrinology, ed. Williams, R. H., Saunders Co., 1968.
- 14) Ferguson-Smith, M. A.: Lancet, II: 475, 1966.
- 15) Conen, P. E., Bailey, J. D., Allemang, W. H., Thompson, D. W. and Ezrin, C.: Lancet, II: 294, 1961.
- 16) Ferrier, P., Gartler, S. M., Waxman, S. H. and Shepard, T. H.: Pediatrics, 29: 703, 1962.
- 17) Fraccaro, M., Lindsten, J. and Pherson, M.: Acta paed., 51: 459, 1962.
- 18) Lo, M. T. and Kobernick, S. D.: J. Urol., 43: 251, 1965.
- 19) deGrouchy, J., Emerit, I. et Corone, P.: Ann. Génét., 9: 86, 1966.
- 20) Fraccaro, M., Bott, M. G., Salzano, F. B., Russell, R. W. R. and Cranston, W. I.: Lancet, I: 1379, 1962.
- 21) Klevit, H. D., Mellman, W. J. and Eberlein, W. R.: J. Pediat., 63: 713, 1963.
- 22) McIlree, M. E., Price, H. W., Court-Brown, W. M., Tulloch, W. S., Newsam, J. E. and McLean, N.: Lancet, II: 69, 1966.
- 23) Noonan, J. A. and Ehmke, D. A.: J. Pediat., 63: 468, 1963.
- 24) 大島博幸：最新医学，25：674，1970.
- 25) Miller, O. J. Cited by Morris, J. M. & Mahesh, V. B.: Am. J. Obst. Gynec., 87: 731, 1963.
- 26) Uozumi, T., Nozaki, R., Matsumoto, K., Seki, T. and Furuyama, J.: Acta Endocr., 54: 193, 1967.
- 27) 新 武三：総合臨床，18：102，1969.
- 28) 七星正久・浜 六郎・林 昭・矢野三郎・熊合 朗・古山順一・水谷修太郎：代謝，7：279，1970.
- 29) Sohval, P. R.: Am. J. Med., 36: 281, 1964.
- 30) Federman, D. D.: New Engl. J. Med., 227: 351, 1967.
- 31) Schuster, J. and Motulsky, A. G.: Clin. Res., 10: 110, 1962.
- 32) Bain, A. D. and Scott, J. S.: Lancet, I: 1035, 1965.
- 33) Craig, A. C., Schteingart, D. E. and Shaw, M. W.: J. Clin. Endocr., 23: 752, 1963.
- 34) Hortling, H., de la Chapelle, A., Teppo, L. and Kivjoja, O.: Acta Endocr., 65: 229, 1970.
- 35) Hung, W., Verghese, K. P., Picciano, D., Jacobsen, C. B. and Chandre, R.: Obst. Gynec., 36: 373, 1970.

(1971年9月13日特別掲載受付)